

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

CHAIM HERZLICH

Né le 23 Novembre 1905, à Nisko (Pologne)

L'INSULINE HUILEUSE

dans le traitement du diabète sucré

Président de Thèse : M. le Professeur F. RATHERY.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 13
PARIS

—
1932

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

CHAIM HERZLICH

Né le 23 Novembre 1905, à Nisko (Pologne)

L'INSULINE HUILEUSE

dans le traitement du diabète sucré

Président de Thèse : M. le Professeur F. RATHERY.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 13
PARIS

1932

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ Marcel LABBÉ.
	{ LEREBoullet.
	{ NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux ..	{ DELBET.
Clinique des maladies infectieuses	{ CUNEO.
	{ LEJARS.
Clinique chirurgicale	{ GOSSET.
	{ TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	{ LEGUEU.
Clinique urologique	{ COUVELAIRE
	{ BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	{ JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉONBER NARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire	MULON.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

Al.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	CHEVALLIER.
Physique	DE GAUDART D ALLAINES
Pathologie médicale	DOGNON.
Obstétrique	DONZELOT.
Urologie	ECALLE.
Pathologie expérimentale	FEY.
Bactériologie	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GASTINEL.
Histologie	GATELLIER.
Pathologie médicale	GIROUD.
Anatomie	HARVIER.
Pathologie médicale	HOVELACQUE.
Hygiène	HUTINEL.
Chimie biologique	JOANNON.
Pathologie médicale	LABBE (Henri).
Oto-rhino-laryngologie	LAROCHE Guy.
Anatomie Pathologique	N. —
Pathologie chirurgicale	HUGUENIN.
Pathologie mentale	LEVEUF.
Pharmacologie	LIAN.
Histologie	HAZARD
Pathologie chirurgicale	MILLOT
Pathologie médicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Anatomie Pathologique	MOURE.
Anatomie	OBERLING.
Médecine légale	OLIVIER.
Obstétrique	PIEDELIEVRE.
Pathologie chirurgicale	PORTES.
Physiologie	QUENU.
Dermatologie et syphiligraphie	RICHT Fils.
Pathologie médicale	SÉZARY.
	VALLERY-RADOT
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. -- AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI.....	Clinique
CHIRAY.....	
DEBRÉ.....	médicale
DUVOIR.....	
FIESSINGER..	
LAIGNEL-LAVASTINE	

MM.

BASSET.....	Clinique
CHEVASSU...	
HEITZ-BOYER	chirurgicale
MATHIEU....	
MOCQUOT....	
PROUST.....	
SCHWARTZ...	
LE LORIER...	

MM.

LEVY-SOLAL.....	Clinique obstétricale
METZGER.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MÈRE

*Témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.*

A MON ONCLE ET A MA TANTE M. BERL

A MES FRÈRES ET A MA BELLE-SŒUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale de la Pitié

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
Thèse et nous a fait le grand honneur
de la présider.*

*Que nous tenons à remercier ici pour
son enseignement et sa bienveillance.*

A MON AMI, M. DÉRÔT

Interne des Hôpitaux de Paris

Nos remerciements pour ses conseils.

A NOS MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUNAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR SÉBILEAU

A MES MAITRES

DES FACULTÉS DE NANCY ET DE PARIS

Introduction. Historique.

L'insuline en solution aqueuse, introduite sous la peau se résorbe brusquement et s'élimine rapidement de l'organisme. Il en résulte quelques difficultés pratiques et des inconvénients dans le mode d'administration d'insuline dans le diabète sucré.

En effet, la résorption brusque de l'insuline après la piqûre expose les diabétiques aux accidents hypoglycémiques. Pour parer à ces accidents, les malades absorbent leurs aliments hydro-carbonés immédiatement après la piqûre. Mais dans certains cas, on est obligé d'injecter des doses qui, malgré le repas hydrocarboné, font apparaître les accidents d'hypoglycémie.

L'insuline aqueuse s'élimine le plus souvent en six à huit heures, mais il existe à ce sujet d'assez grandes variations. Pour agir constamment sur l'hyperglycémie, on est donc obligé de multiplier les injections au cours de la journée. Bien que, dans la pratique, en dehors du coma, on ne dépasse guère trois injections par vingt-quatre heures — la première le matin, la deuxième à midi, la troisième le soir — c'est là un inconvénient assez grand dans une maladie, qui

nécessite des piqûres d'insuline pendant des mois et des années.

Une méthode qui permettrait de remplacer ces injections multiples par une injection tous les trois ou quatre jours ou même par une injection quotidienne, aurait non seulement l'avantage de réduire les frais de traitement assez élevés, mais aussi celui de diminuer les risques d'infection notamment quand le malade fait lui-même ses piqûres.

Plus important encore est l'inconvénient physiologique de l'insuline en solution aqueuse. L'insuline comme toutes les hormones est déversée dans l'organisme d'une façon permanente, bien qu'au moment des repas cette sécrétion soit plus accentuée. Il serait donc préférable, au lieu d'injecter l'insuline en quelques doses massives, la fournir constamment à l'organisme pour se rapprocher ainsi de l'état normal.

Le passage constant et régulier de l'insuline dans le sang aurait encore pour conséquence la diminution voire même la disparition des accidents d'hypoglycémie.

Les inconvénients de l'insuline aqueuse ont conduit à plusieurs essais en vue de trouver une méthode susceptible de remplacer, au moins dans un certain nombre de cas, l'injection. On chercha une autre voie d'administration que la voie sous-cutanée. Des tentatives furent faites pour intro-

duire l'insuline par le tube digestif : soit au niveau de la muqueuse linguale (Mendel, Wittgenstein et Wolffstein, Silber), soit par l'ingestion (Fornet, Stephan, Steinitz, Ottov) ou enfin par le rectum (Bertram, Granström, Peskind, etc...). On essaya également la voie respiratoire, en inhalations et en injections trachéales (Huebner, de Jongh et Laqueur, Robitschek, Gänsslen, Mauriac et Gady) et la voie cutanée en frictions (Wallgren, Eusten, Legrand). Pratiquement les résultats sont nuls ; tout au plus peut-on pour certaines voies obtenir un certain effet en utilisant des techniques complexes. On doit considérer que, pour le moment du moins, seule l'introduction de l'insuline par injection peut donner des résultats en clinique.

D'autres auteurs tentèrent — tout en conservant le mode habituel d'introduction d'insuline — de parer à ces inconvénients par un autre solvant ou par l'addition de certaines substances. Burgess, Campbell et leurs élèves (Lancet, 1923) injectent à un malade par voie sous-cutanée trente unités d'insuline dans une solution de gomme arabique à 20 %. Cette injection non douloureuse produisit au bout de douze heures un urticaire. Les résultats furent minimes : la résorption fut un peu différée et une plus grande dose fut tolérée. Krogh (Acta medica Scan. Supp. 7) obtient avec cette préparation les mêmes résultats que les auteurs précédents. Les essais de Lange et Schoen (Klin. Wochenschrift, 1925) pour prolonger l'action de l'insuline par l'addition de cholestérine

et ceux de Bertram (Klin. Woch., 1925) par l'addition de la caséine restèrent sans résultats pratiques.

C'est surtout l'insuline huileuse qui fut l'objet de plusieurs expériences. On espérait ainsi, par analogie avec les émulsions de mercure ou de bismuth, obtenir un passage lent du médicament dans l'organisme.

En 1924, E. Hedvall, sur l'instigation du Professeur I. Holmgren, de Stockholm, expérimente avec suspension d'insuline dans l'huile d'olive. Le Professeur Mauriac utilise la même formule et obtient comme résultat « l'effet aussi rapide qu'avec les solutions aqueuses ordinaires » (1). En 1929, des essais sont entrepris simultanément par O. Leyton à Londres et par Cl. B. Strauch, en Amérique. Leyton emploie l'huile de ricin, mais Strauch, se basant sur une série de travaux faits par lui en collaboration avec H. Bernhardt, en Allemagne, préconise les « Repository injections », terme que le Professeur Rathery et M. Rudolf traduisent par « injections emmagasinantes ». Dans la formule de Strauch et Bernhardt, l'insuline en solution aqueuse est émulsionnée dans un mélange d'huile d'olive, de métacholestérine et de myricine.

Ces essais sont repris en France et les recherches sont faites, avec des suspensions simples dans l'huile d'olive par le Professeur Labbé, R. Boulin et Soulié et, avec des sus-

(1) In E. AUBERTIN : L'insuline. Doin, Paris 1926, p. 317.

pensions préparées suivant la formule de Strauch un peu modifiée, par H. Chabanier, C. Lobo-Onell et E. Lélou. Le Professeur Rathery, Mlle Levina et M. Dérot ont publié de leur côté un mémoire relatif à l'action de l'insuline huileuse.

Dans ce modeste travail, nous nous proposons : d'analyser les études publiées sur l'insuline huileuse, de rapporter les observations prises dans le service de notre Maître, le Professeur RATHERY, et de tirer de l'étude de ces essais de conclusions sur l'état actuel de la question des injections d'insuline huileuse dans le traitement du diabète sucré.

Analyse des travaux sur l'insuline huileuse ⁽¹⁾

Les travaux sur l'insuline huileuse se laissent facilement répartir en deux groupes :

Le premier groupe est constitué par des recherches faites avec des suspensions d'insuline dans l'huile d'olive ou dans l'huile de ricin. Dans ce groupe, nous avons à étudier les essais de Hedvall, de Leyton et du Professeur Labbé, R. Boulin et Soulié.

Le deuxième groupe de travaux, plus important, a pour point de départ les recherches de H. Bernhardt et Cl. B. Strauch sur les émulsions huileuses des médicaments solubles dans l'eau, sur leur dépôt sous la peau et leur résorption. Il comprend les expériences de Strauch lui-même et les nombreux essais cliniques de H. Chabanier, C. Lobo-Onell et E. Lélü. Nos essais se rattachent aussi à ce groupe.

(1) Nous ne nous occupons dans ce travail que des essais faits avec l'insuline huileuse en injections sous-cutanées. Nous ne parlerons pas des tentatives de Salen (*Acta méd. Scand.*, 1924) d'introduire l'insuline par la bouche en l'administrant sous la forme huileuse.

Premier groupe.

Les essais de Hedvall sont faits avec une suspension préparée de la façon suivante : dans un mortier, on pulvérise très finement l'insuline Leo (dans le commerce sous la forme de tablettes) et on ajoute une quantité d'huile d'olive de façon à obtenir par centimètre cube de suspension cinq à dix unités d'insuline. Les expériences cliniques, faites avec cette préparation chez quelques diabétiques donnent généralement des résultats peu favorables. La résorption du médicament est plus lente avec cette suspension qu'avec la solution aqueuse, et son action, en conséquence, est un peu plus durable. Les courbes de la glycémie après l'injection de l'insuline aqueuse et de l'insuline huileuse le démontrent assez clairement.

Toutefois, le ralentissement de la résorption s'est montré insuffisant pour permettre de pratiquer une seule injection par jour et si on recourait à des doses élevées on s'exposait aux dangers d'hypoglycémie. Hedvall cessa donc ses essais les jugeant sans avantages pratiques.

O. Leyton, au contraire, à la suite des expériences similaires arrive à des conclusions favorables. Il expérimente d'abord l'insuline en suspension dans l'huile d'arachide, qu'il doit rejeter les injections étant douloureuses, et il adopte finalement l'huile de ricin. La concentration de la suspension huileuse employée par Leyton est variable ; elle est détermi-

née pour chaque diabétique, car tous les malades ne résorbent pas l'insuline avec la même rapidité.

Dans les observations rapportées par cet auteur, on ne trouve pas d'indications sur l'effet de sa préparation ni sur la glycosurie, ni sur les autres caractéristiques urinaires du diabète, seulement sur la glycémie. Leyton emploie aussi des quantités d'insuline huileuse plus grandes que d'insuline aqueuse.

Pour Leyton, la suspension huileuse « évite les accidents d'hypoglycémie et donne une courbe plus régulière du sucre sanguin » et permet de supprimer une ou plusieurs injections par jour.

MM. Labbé, Boulin et Soulié, expérimentant une suspension d'insuline dans l'huile d'olive (20 unités d'insuline en suspension dans 1 cc. d'huile stérilisée et lavée), obtiennent des résultats semblables à ceux de Hedvall.

Leurs essais portent sur dix malades qui acceptent difficilement les injections, car elles sont douloureuses. Chez certains de ces malades on a étudié, comparativement, l'action sur la glycémie de l'insuline huileuse et de l'insuline aqueuse : chez d'autres l'effet sur la glycosurie, enfin chez deux malades, présentant des accidents hypoglycémiques à la suite des injections d'insuline ordinaire, leurs réactions aux injections d'insuline huileuse.

Ces expériences montrent que « l'importance de la chute

glycémique est sensiblement la même quelle que soit l'insuline, mise en œuvre » (les courbes sont presque parallèles), que la glycosurie est plus faible qu'avec l'insuline ordinaire et enfin qu'il n'y avait pas de diminution des malaises hypoglycémiques avec l'insuline huileuse. A la suite de ces résultats, M. Labbé et ses collaborateurs conclurent que « dans les conditions actuelles l'emploi de l'insuline huileuse ne présente aucun intérêt ».

Deuxième groupe.

H. Bernhardt et Cl. B. Strauch ont entrepris des études théoriques et des essais expérimentaux sur les corps gras et les émulsions dans leur application à la médecine. Ils s'attachaient à obtenir la formule d'une émulsion, qui permettrait de faire des injections sous-cutanées avec un dépôt suffisamment durable et à résorption régulière. Ainsi, on rendrait plus pratiques et plus efficaces plusieurs médications qui recourent actuellement pour les injections sous-cutanées aux solutions aqueuses.

A la suite de ces études, ils sont arrivés à cette conclusion que les émulsions de l'eau dans l'huile sont supérieures aux émulsions d'huile dans l'eau. Dans ces dernières, l'huile est dispersée en petites gouttelettes, qui baignent dans l'eau, tandis que dans les premières c'est au contraire l'eau qui forme des gouttelettes entourées par l'huile. Dans les émulsions d'eau ou d'une solution aqueuse d'un médicament dans

l'huile, l'eau ou la solution aqueuse ne peuvent se séparer de l'émulsion et par conséquent être résorbées rapidement. La résorption de l'émulsion se fait lentement, au fur et à mesure que se résorbent les couches d'huile qui entourent les gouttelettes d'eau. La stabilité de l'émulsion pendant deux à trois mois est assurée par l'addition de la métacholestérine (1) qui constitue alors *l'émulseur*. On obtient la stabilité à l'intérieur de l'organisme grâce à une autre substance, la myricine (2).

C'est l'huile d'olive, qui après plusieurs expériences très minutieuses s'est trouvée remplir les conditions nécessaires aux injections sous-cutanées. Elle n'a pas d'action locale irritante, elle est indifférente vis-à-vis du médicament, elle est stable, stérilisable, et de consistance rendant possible l'injection.

La formule finalement adoptée pour l'émulsion fut la suivante :

Solution aqueuse du principe actif	10 cc.
Huile d'olive stérilisée	2 cc. 5
Métacholestérine stérilisée	0 gr. 2
Myricine stérilisée	0 gr. 3

(1) La métacholestérine, d'après J. LIESCHÜTZ (*Zeitsch. phys. Chemie*, 1919), est un produit d'oxydation de la cholestérine et elle se distingue de celle-ci par sa solubilité plus faible et par la forme différente de ses cristaux.

(2) La myricine est un ether-sel (ester) de l'acide palmitique de formule $C_{15}H_{31}COOC_{30}H_{61}$.

Les recherches faites par les mêmes auteurs sur la résorption de cette émulsion leur ont montré que le dépôt se résorbe très lentement mais régulièrement et sans irritation. La résorption suffit à empêcher l'accumulation de la préparation, injectée d'ailleurs dans des quantités assez minimes. D'après Strauch et Bernhardt, la résorption ne peut constituer d'aucune façon un obstacle à l'application de cette méthode, étant donné, que la durée de la résorption de 2 cc. de leur émulsion correspond à celle de 3 cc. d'huile de camphre. Celle-ci est injectée, en effet, couramment depuis longtemps, parfois pendant des semaines à des doses quotidiennes variant de 2 à 10 cc.

Muni de cette préparation, Cl. B. Strauch essaye de l'introduire dans la pratique. En ce qui concerne le diabète sucré, Strauch fait d'abord des expériences sur des chiens.

Deux chiens rendus complètement diabétiques par une extirpation totale du pancréas sont maintenus en vie pendant huit semaines par les « repository injections » d'insuline. Les injections sont administrées tous les cinq jours à des doses de dix unités d'insuline.

Les essais cliniques de Strauch portent sur plus de cent malades. L'émulsion employée contenait deux cents unités d'insuline par centimètre cube et on injectait 1 à 5 cc. Les injections n'ont été faites que tous les cinq ou sept jours. Les résultats obtenus sont favorables. Quelques sujets ont même réagi mieux à l'insuline huileuse qu'à l'insuline aqueuse.

L'acidose aurait été mieux influencée que le sucre sanguin. Quant aux accidents d'hypoglycémie, on a pu les observer quelquefois le premier jour. L'action du médicament se prolonge dans certains cas jusqu'au sixième jour (1).

Les obstacles à l'emploi généralisé de cette méthode sont constitués pour Strauch par les variations de la force physiologique de la poudre d'insuline ainsi que par l'instabilité de la préparation après deux ou trois mois.

Les essais de Strauch sont repris en France par Chabanier et ses collaborateurs avec une formule légèrement modifiée, plus maniable que celle de Strauch.

La suspension de Chabanier renferme :

Huile d'olive	1 cc.
Myricine	0,14 à 0 gr. 16
Métacholestérine	0 gr. 08

Poudre d'insuline quantité correspondante à 100 unités cliniques.

Cette préparation est stable, très consistante à la température ordinaire, mais se fluidifie facilement.

Les essais cliniques de H. Chabanier, C. Lobo-Onell et E. Lélou ont porté surtout sur des cas de diabète grave, où le traitement pour l'insuline aqueuse, à des doses nécessaires

(1) L'article de STRAUCH, dans *Jour. Amer. Med. Assoc.*, ne contient pas des détails ni des observations.

pour agir sur la glycémie, la glycosurie et l'acétonurie donnait des accidents hypoglycémiques. Les observations se montrent favorables à l'insuline huileuse. Les effets sont obtenus avec des doses inférieures et parfois même avec une injection tous les deux jours.

Les résultats favorables amènent M. Chabanier à conclure que l'insuline huileuse est formellement indiquée dans les cas suivants :

« 1° Lorsque l'attaque par les insulines aqueuses doit être arrêtée alors que les caractéristiques urinaires du diabète étant seules supprimées, une hyperglycémie persiste encore :

« 2° Lorsque l'acétonurie seule est supprimée et que la glycosurie et l'hyperglycémie persistent ;

« 3° Lorsque si loin que puisse être poussée l'attaque par les insulines aqueuses, l'acétonurie, la glucosurie et l'hyperglycémie demeurent toutes trois partiellement ou totalement irréductibles ».

A l'introduction de l'insuline huileuse dans tous les cas de diabète consomptif s'opposent la possibilité des altérations tissulaires avec ces suspensions et la minutie exigée par ce mode de traitement. Il faut adapter, en effet, la méthode à chaque malade. Les hydrocarbonés doivent être, en général, répartis en plusieurs prises, six à huit par jour, la marche de la glycémie doit être surveillée très soigneusement, étant donné que les doses injectées en une seule fois sont élevées.

L'analyse de ces travaux laisse l'impression que la ques-

tion de l'emploi de l'insuline huileuse dans le traitement du diabète sucré est presque résolue.

Dans le premier groupe de travaux où les essais portaient sur la suspension d'insuline dans l'huile d'olive ou de ricin, deux données sont surtout à retenir :

1° L'insuline huileuse est active ;

2° Son action est plus durable que l'action de l'insuline aqueuse.

Toutefois, aucune indication au point de vue de la thérapeutique ne peut en être tirée.

Dans leurs travaux respectifs, Strauch et Chabanier affirment nettement la valeur thérapeutique de leurs préparations. Si les auteurs ne concluent pas à la généralisation de leur méthode, c'est à cause des difficultés secondaires.

Technique

Les malades sur lesquels portent nos observations sont des diabétiques consomptifs, mis à des régimes établis avant l'essai de l'insuline huileuse.

Celle-ci fut administrée, soit après un traitement par l'insuline aqueuse, soit d'emblée.

Les suspensions employées étaient préparées selon les formules préconisées par les différents auteurs, soit avec l'huile de ricin, soit avec l'huile d'olive, soit enfin avec le mélange d'huile d'olive, de métacholestérine et de myricine (d'après la formule de Strauch légèrement modifiée par H. Chabanier). L'insuline en poudre y fut incorporée de façon à obtenir cent unités d'insuline par centimètre cube de suspension.

A la température ordinaire la préparation huileuse présente une consistance solide ; pour l'injection il faut la fluidifier dans l'eau chaude.

Les injections sods-cutanées étaient faites le matin. Un groupe de malades reçut des injections quotidiennes d'insuline huileuse, tandis qu'un autre des injections discontinues, pra-

tiquées tous les trois jours, sans autre piqûre dans l'intervalle.

Les aliments hydrocarbonés furent, suivant les recommandations de H. Chabanier, divisés en plusieurs petites portions. Les prises furent ainsi plus fréquentes avec un maximum entre 12 heures et 19 heures.

On a fait les dosages, par la méthode de Bertrand pour le sucre sanguin, avec la liqueur de Fehling pour le sucre urinaire et, par la méthode de Van Slyke modifiée pour les corps acétoniques.

Observations

OBSERVATION I

Mme Cas..., 42 ans, diabétique depuis 1928, est traitée pendant longtemps par le régime et par cinquante unités d'insuline. Avec ce traitement, la malade présente toujours du sucre dans les urines, pas de corps acétoniques ou en quantités minimales.

Avant l'essai de l'insuline huileuse, la malade recevait 2 cc. d'endopancrine en une fois. Avec le régime comportant 200 gr. de lait, 200 gr. de pommes de terre et 50 gr. de pain on trouve une glycémie de 2,88, une glycosurie de 46 à 87 grammes, 0,08 à 0,12 de corps acétoniques et 0,23 d'ac. β oxybutyrique.

On fait une seule injection d'insuline huileuse (100 unités en suspension dans l'huile d'olive). Le lendemain, la glycémie est de 2,50, mais le troisième jour elle remonte à 3 gr. 15. La glycosurie monte successivement à 84, à 64 et 112 grammes par vingt-quatre heures. Les corps acétoniques sont 0,12 à 0,16 et à 0,27, l'acide β oxybutyrique à 0,35, à 0,45 et à 0,74. Le cinquième jour, la glycosurie est à 97

grammes, les corps acétoniques à 1,74, l'acide β oxybutyrique à 4,38.

Le sixième jour, après l'insuline huileuse on reprend les injections d'insuline aqueuse.

OBSERVATION II

Mme Corb..., 43 ans, diabète consomptif depuis cinq ans, reçoit pendant longtemps 50 unités d'insuline.

Rentrée au mois de janvier 1931 à l'hôpital pour grippe et douleurs lombaires et traitée par 60 unités d'insuline en deux fois (2 cc. d'endopancrine + 1 cc.) et par un régime comportant les aliments permis, 300 grammes de pommes de terre et 200 grammes de lait, elle présente une glycémie de 2 gr. 78, une glycosurie de 24 grammes, 0,20 de corps acétoniques et 0,41 d'acide β oxybutyrique.

Le 26 janvier, on fait une injection de 100 unités d'insuline huileuse. Le lendemain, la glycémie est à 2 gr. 75, la glycosurie à 28 grammes, l'acétone et l'acide diacétique à 0,19, l'acide β oxybutyrique à 0,22. Mais, les deux jours suivants, les chiffres de ces corps sont successivement, pour la glycosurie : 94 gr. et 100 gr. pour les corps acétoniques : 0,52 et 1,77, pour l'acide β oxybutyrique : 0,70 et 7,78.

On reprend l'insuline aqueuse (2 cc. + 1 cc.) qui fait disparaître les corps acétoniques et l'acide β oxybutyrique.

La glycosurie persiste. On observe quelques signes d'intolérance après une injection d'insuline aqueuse.

OBSERVATION III

Mme Duper..., 61 ans, entre à l'hôpital le 19 janvier 1931 avec des signes de diabète consommeur.

Le début de la maladie remonte à deux ans, au cours desquels elle fut traitée pendant une période de vingt mois environ par le régime, d'ailleurs irrégulièrement suivi, et pendant une deuxième période assez récente, par le régime et quelques piqûres d'insuline, parce que son état général empirait.

A l'hôpital, après avoir établi son régime, on commence d'emblée l'insuline huileuse (suspension dans l'huile d'olive). Son régime comprend les aliments permis, 300 grammes de pommes de terre et 200 grammes de lait.

On trouve avant l'administration de l'insuline huileuse 36 grammes de sucre urinaire, 0,39 de corps acétoniques et 0,87 d'acide β oxybutyrique.

On fait d'abord des injections discontinues d'insuline huileuse. La malade reçoit tous les quatre jours, puis tous les trois jours 1 cc. d'insuline huileuse. Après une amélioration légère des caractéristiques urinaires, il y a une remontée nette le troisième jour.

Nous résumons dans le tableau I les résultats des doses discontinues :

Dates	Glycémie à jeun	Insuline huileuse en unités	Volume d'urine par 24 heures en litres	Sucre urinaire en 24 heures	Acétonc. acide diabétique	Acide B.-oxybutyrique
8-2-31			1,050	36	0,39	0,87
9-2-31	2,75	100	0,890	16	0,23	0,61
10-2-31	2,38	0	0,840	25	0,31	0,73
11-2-31		0	1,310	48	0,46	1,85
12-2-31	2,74	0		+	+	+
13-2-31		0	1 150	47,3	0	leg.
14-2-31		100	1,000	16,1	leg.	leg.
15-2-31		0	0,900	19,6	0	0
16-2-31		0	1,000	24,75	0	leg.
17-2-31		0		+	0	+
18-2-31		0	1,160	43	0,16	0,33
19-2-31		100	0,920	30	0,15	0,30
20-2-31		0	1,100	37	0,11	0,28
21-2-31		0		+	0	0
22-2-31		0	1,180	44	0,14	0,30
23-2-31	3,60	100	1,100	35	0,06	0,15
24-2-31		0	1,160	44	0,08	0,24
25-2-31	3,06	0		+	0	0
26-2-31		0	1,140	48	0,26	0,86
27-2-31	3,37	100	1,050	24,15	0	0
28-2-31		0		+	0	0
1-3-31		0	1,000	35	0,19	0,58
2-3-31		0	0,990	35	0,19	0 58

Après un mois de traitement par des doses discontinues, qui ne donnent pas des résultats suffisants, on commence l'administration des doses quotidiennes de 100 unités.

Les résultats de ces injections sont présentés dans le tableau II.

Dates	Clycémie à jeun	Insuline humaine en unités	Volume d'urine par 24 heures en litres	Sucre urinaire par 24 heures	Acétone, acide diacétylique	Acide B-orybutyrique
3-3-31	2,75	100	1,130	16	0,07	0,16
4-3-31		100	1,180	11	0,07	0,14
5-3-31		100		+	0	0
6-3-31		100	1,170	11	0,11	0,21
7-3-31		100		+	0	0
8-3-31		100	0,850	3	0,03	0,09
9-3-31	1,79			+	0	0
10-3-31		100	1,320	12	0,05	0,18
11-3-31		100		+	0	0
12-3-31		100	0,890	9,3	0,04	0,17
13-3-31		100	1,720	8,6	0,03	0,07
14-3-31		100		+	0	0
15-3-31		100	1,000	3,6	0,03	0,10
16-3-31		100	1,300	4,7	0,04	0,13
17-3-31	2					

OBSERVATION IV

Mlle Han..., 16 ans, est diabétique depuis l'âge de 11 ans. Son diabète évolue progressivement et après une première période de traitement par le régime et par un demi à un centimètre cube d'insuline, pendant laquelle on arrive à réduire complètement les caractéristiques urinaires, on est obligé d'augmenter les doses d'insuline à 30 unités. Après des accidents précomateux, on élève encore les doses d'insu-

line à 70, puis à 100 unités, mais la glycosurie et l'acétonurie persistent.

Au cours de l'année 1930, la malade est traitée pour des abcès à la fesse et aux cuisses, et pour une poussée de parotidite. Après de nouveaux signes de précoma et comme la glycosurie et l'acétonurie persistaient on élève de nouveau la dose d'insuline à 120 unités.

Avant l'institution du traitement par l'insuline huileuse, elle recevait 5 cc. d'endopancrine en trois fois. Son régime comprenait 200 gr. de pommes de terre et un litre de lait. Avec ce régime, la malade présente 77 à 109 grammes de sucre dans les urines, 0,16 à 0,48 de corps acétoniques, 0,39 à 1,98 d'acide β oxybutyrique. La glycémie à jeun est de 4,65.

Pendant deux jours (le 18 et 19 février 1931, on administre l'insuline huileuse en une injection quotidienne le premier jour 100 unités, le deuxième jour 80 unités. Avec le même régime que précédemment on observe une chute de la glycémie à 3,40, mais la glycosurie s'élève à 155 gr. le premier jour, 109 le deuxième jour. Les corps acétoniques montent à 2 grammes et à 2 gr. 65, l'acide β oxybutyrique à 7,47 et à 6,25.

Au bout de deux jours, on cesse l'insuline huileuse et on recommence l'insuline aqueuse : 5 cc. d'endopancrine en deux fois. Les caractéristiques urinaires persistent.

OBSERVATION V

Mlle Lav..., 22 ans, diabète consomptif, soignée depuis plusieurs années par l'insuline aqueuse : 3 cc. d'endopancrine en deux fois.

Rentrée au mois de janvier 1931 à l'hôpital pour des abcès multiples, elle reçoit 60 unités d'insuline et son régime se compose des aliments permis et de 300 grammes de pommes de terre, 120 grammes de pain et 200 grammes de lait. Elle présente alors une glycémie de 4,02, une glycosurie de 41 grammes, 0,08 de corps acétoniques et 0,37 d'acide β oxybutyrique.

On commence le traitement par l'insuline huileuse. Pendant quatorze jours, on injecte 100 unités d'insuline en suspension dans l'huile de ricin. Les résultats obtenus par cette méthode sont présentés dans le tableau suivant :

Dates	Glycémie à jeun	Insuline huileuse en unités	Volume d'urine par 24 heures en litres	Sucre urinaire en 24 heures	Acetone, acide diacétique	Acide R.-oxybutyrique
23-2-31	4,02	100	3,710	178	0,26	1,30
24-2-31		60	2,830	164	0,28	0,99
25-2-31	2,96	100	2,720	125	0,30	0,63
26-2-31		100	1,660	76	0,17	0,55
27-2-31	3,08	100	1,430	44	0,07	0,24
28-2-31		100		+	0	0
1-3-31		100	1,850	65	0,07	0,31
2-3-31		100	1,930	89	0,10	0,27
3-3-31	3,62	100	2,200	110	0,07	0,13
4-3-31		100	1,810	69	0,34	0,83
5-3-31		100	2,740	115	0,63	2,19
6-3-31		100	2,330	117	0,37	1,11
7-3-31		100		+	0	0
8-3-31		100	2,140	73	0,11	0,36

OBSERVATION VI

M. Laz..., 32 ans, étudiant. Diabétique depuis 1929, il est traité pour le régime et des piqûres d'insuline à des doses variant de 40 à 120 unités, mais qui ne font pas disparaître totalement ni la glycosurie, ni l'acétonurie.

Avant l'administration de l'insuline huileuse, il est à 110 unités d'insuline aqueuse en trois fois et présente une glycémie de 4 gr. 35, une glycosurie de 53 gr., 0,21 de corps acétoniques et 0,43 d'acide β oxybutyrique.

On fait deux injections de 1 cc. d'insuline huileuse (formule de H. Chabanier), l'une le 21 et l'autre le 22 Mai 1931. Le 21 Mai, on constate par vingt-quatre heures 152 grammes de sucre urinaire, 0,41 de corps acétoniques et 1,58 d'acide β oxybutyrique. Le 22 Mai, 261 grammes de glycosurie, 1,56 de corps acétoniques et 7,88 d'acide β oxybutyrique. La glycémie à jeun 3,25. Le malade a passé, à la suite de la deuxième piqûre, une mauvaise nuit avec insomnie, soif intense, bouche sèche, polyurie; il a maigri de 2 kilos au cours de la journée. La 3^e journée, la glycémie à jeun est à 4,17 et la réserve alcaline à 30.

On injecte immédiatement 2 cc. d'endopancrine. Les symptômes s'améliorent, la glycémie tombe à 1,59, la réserve alcaline monte à 53,8. On continue le soir par 2 cc. d'endopancrine et les jours suivants, par 4 cc. en deux fois.

OBSERVATION VII

M. Talb..., 31 ans, diabétique consomptif et tuberculeux. Depuis plusieurs années, il est traité pour son diabète par l'insuline. Avec 80 unités d'insuline, on constate avant l'administration de l'insuline huileuse de 54 à 137 de glycosurie, 0,19 à 0,25 de corps acétoniques, 0,28 à 0,64 d'acide β oxybutyrique. La glycémie est à 3,80.

On fait trois injections de 100 unités d'insuline huileuse (formule de H. Chabanier). La glycosurie est le premier jour de 130 grammes, le deuxième jour de 119 et le troisième de 120. Les corps acétoniques 0,43, 1,03 et 1,55, l'acide β oxybutyrique 0,84, 3,83, 7,02. La glycémie après la première piqûre à 3,34, après la troisième à 3,35.

Le troisième jour de l'administration de l'insuline huileuse, le malade présente quelques troubles : soif, somnolence. On donne au malade 60 unités d'insuline aqueuse, la glycosurie dès le lendemain tombe à 67 et quatre jours après les corps acétoniques sont à 0,36 et l'acide β oxybutyrique à 0,99.

OBSERVATION VIII

Mlle Ban..., 19 ans, diabète traité depuis deux ans par dix à quarante unités d'insuline, présentait souvent des accidents d'hyper-insulinisme.

Avant l'insuline huileuse, la malade reçoit quarante uni-

tés d'insuline aqueuse ; la glycémie est à 2,78, la glycosurie à 19, les corps acétoniques à 0,14 et l'acide β oxybutyrique à 0,48.

On fait une injection de cent unités d'insuline huileuse le 7 Mai. La glycosurie par vingt-quatre heures est à 27, les corps acétoniques à 0,20, l'acide β oxybutyrique à 0,65. Le lendemain, on répète l'injection de cent unités d'insuline huileuse ; la glycosurie est à 27, les corps acétoniques à 0,25, l'acide β oxybutyrique à 0,32. La glycémie à 2,70. Le troisième jour, la malade présente à la suite de l'injection de cent unités d'insuline huileuse des malaises d'hypoglycémie : sensation de froid, des sueurs, des palpitations, des vertiges. La glycémie est à 0,91.

La malade se refuse à continuer le traitement par l'insuline huileuse et on recommence l'endopancrine.

Etude et critique des résultats

Les injections se sont montrées chez tous les malades indolores ou presque, et sans réactions locales. Quant aux altérations tissulaires, on n'en a pas observé au cours des essais. Toutefois, il faut remarquer que le traitement par l'insuline huileuse le plus long, celui de Mme Duper... (observation III) n'a duré que cinq semaines au cours desquelles on n'a fait que dix-huit piqûres. Les auteurs qui ont employé les préparations huileuses d'insuline ne signalent pas non plus d'altérations tissulaires. Mais l'expérience des injections huileuses dans d'autres maladies peut faire craindre qu'avec un traitement prolongé on puisse les observer.

ACTIVITÉ DE L'INSULINE HUILEUSE.

Nous examinerons d'une part les observations I, II et la première partie de l'observation III qui portent sur des essais avec des doses discontinues et d'autre part les observations dont les sujets furent soumis aux injections quotidiennes d'insuline huileuse.

Dans les trois premiers cas les malades furent traités par des injections tous les trois jours.

Chez Mme Corb... (observation I) on n'a fait qu'une seule injection de 100 unités. Après une légère influence sur la glycémie celle-ci monte assez sensiblement tout comme les caractéristiques urinaires, et il faut recommencer l'endopancrine.

L'effet de l'insuline huileuse chez la malade de l'observation II est un peu plus marqué que dans le cas précédent. Mais cela seulement pendant le premier jour, le deuxième et le troisième jour la glycémie comme la glycosurie et l'acétonurie ont progressivement augmenté.

Dans l'observation III, le traitement par l'insuline huileuse fut maintenu presque un mois. D'après les résultats des premières injections, on pouvait même croire à la réussite. En effet, les caractéristiques urinaires tendaient à disparaître. Mais les injections suivantes, quoique certainement actives, ne furent pas suffisamment efficaces; on commença donc les injections quotidiennes d'insuline huileuse.

Dans ces trois cas, les injections de cent unités d'insuline huileuse se montrent légèrement actives et à action un peu prolongée, mais dans l'ensemble insuffisantes. On fut donc obligé, si on voulait maintenir ce mode de traitement, d'augmenter les doses d'insuline. Mais à cause de l'incertitude de l'activité de cette préparation et dans la crainte des dangers que peuvent présenter ces injections. — dangers que nous étudierons plus loin — dans les deux premiers cas on

cessa les injections d'insuline huileuse et dans le troisième cas on commença les injections quotidiennes.

Chez les malades du deuxième groupe, les résultats sont variables d'un cas à l'autre.

La malade de l'observation III réagit mieux encore aux injections quotidiennes qu'aux injections discontinues. La glycémie baisse et les caractéristiques urinaires diminuent ou disparaissent même certains jours. Mais l'amélioration ne suit pas une courbe régulière descendante et, quand on cesse l'administration de l'insuline huileuse, la glycémie est à deux grammes et dans l'urine on retrouve de faibles quantités de sucre et de corps acétoniques. D'une manière générale, le résultat est favorable.

De cette observation, nous pouvons rapprocher l'observation V. Comme précédemment, on remarque des variations dans les chiffres de la glycémie, de la glycosurie et de l'acétonurie d'un jour à l'autre, variations relativement considérables, bien que les doses d'insuline soient les mêmes. L'activité de l'insuline huileuse dans ce cas est d'ailleurs sensiblement moins marquée.

Les mêmes remarques restent valables pour les autres observations, sous cette réserve toutefois que l'activité de l'insuline huileuse s'y montre encore moindre surtout dans deux cas où elle permet même l'aggravation des symptômes du diabète. Dans un troisième cas, au contraire, la résorption

se fait rapidement et donne lieu à des accidents d'hypoglycémie.

Dans les cas des injections quotidiennes, nous observons donc une certaine activité des préparations d'insuline huileuse, plus nette qu'avec les injections discontinues. L'activité de ces injections semble, en outre, un peu plus prolongée que l'activité de l'insuline aqueuse. Mais il ressort nettement de toutes les observations que l'activité est très irrégulière chez un même malade et variable d'un malade à l'autre. Cela tient à des différences dans la résorption.

DANGERS DE L'INSULINE HUILEUSE.

Les malades des observations VI et VII présentaient, malgré les injections d'une dose journalière de cent unités d'insuline huileuse, une aggravation des symptômes du diabète, tandis que la malade de l'observation VIII présentait après la même dose des accidents d'hypoglycémie.

Ces deux ordres de troubles schématisent bien ces dangers qui résultent :

- soit d'une résorption trop lente ;
- soit d'une résorption trop brusque.

La résorption irrégulière trop lente expose les malades à un double danger. D'une part, les signes du diabète peuvent s'aggraver, d'autre part, il peut se faire une accumulation d'insuline dans l'organisme, dangereuse au cas où l'or-

ganisme se mettrait à la résorber rapidement. Le fait, que dans le cas des injections discontinues, l'effet après certaines piqûres est plus marqué le deuxième jour que le premier permet d'émettre cette supposition.

La résorption brusque dans certains cas au contraire expose les sujets aux accidents d'hypoglycémie d'autant plus qu'avec les préparations huileuses les doses sont plus élevées.

Sur huit cas, nous avons eu un seul résultat favorable. Il serait donc difficile à l'heure actuelle de parler de la valeur thérapeutique des préparations huileuses de l'insuline. Pour juger définitivement les « repository injections », il faudrait connaître les lois de la résorption parentérale des suspensions huileuses, lois que nous ignorons encore.

Conclusions

1° L'insuline aqueuse en injections sous-cutanées présente quelques inconvénients, parce qu'elle se résorbe brusquement d'où possibilité d'accidents hypoglycémiques et parce qu'elle s'élimine trop rapidement d'où nécessité de multiples piqûres au cours de la journée et aussi éloignement de l'action normale, continue, de l'hormone insulinique.

2° Pour remédier à ces inconvénients, on a tenté d'introduire dans la thérapeutique du diabète sucré l'insuline huileuse espérant avoir ainsi une action lente et prolongée. Certains auteurs estiment avoir obtenu avec cette préparation des résultats très favorables.

3° Les injections de l'insuline huileuse sont généralement indolores et sans réaction locale appréciable.

4° Des recherches que nous avons effectué dans le service du Professeur Rathery nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- a) L'insuline huileuse est douée d'une certaine activité et son action peut parfois se trouver prolongée par rapport à l'insuline en solution aqueuse. Toutefois,

ces caractères sont irréguliers et très inconstants. L'activité est variable d'un sujet à l'autre et parfois même chez le même sujet.

- b) Cette inégalité de résorption peut déterminer des accidents graves.
- c) La valeur thérapeutique de l'insuline huileuse reste à l'heure actuelle très hypothétique. Il ne nous paraît pas qu'elle doive rentrer dans la thérapeutique actuelle du diabète sucré.

Vu, le Doyen : . . . *Vu, le Président :*

BALTHAZARD.

RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

AUBERTIN E. — « L'insuline ». Doin, Paris, 1926.

BERNHARDT H. et STRAUCH CL. B. — « Die Oel-Wasser und die Wasser-Oel Emulsionen in ihrer Beziehung zur Medizin ». — *Zeitschrift für Klin. Med.*, 1926, p. 723.

BERTRAM F. — » Über Aktivierung des Insulins durch Eiweisskörper ». — *Klin. Wochenschrift* 1925, p. 1.106.

BURGESS N., CAMPBELL J. M. H., OSMAN, PAYNE et POULTON.
— « Early experiences with insulin in the treatment of diabetes mellitus ». — *The Lancet*, 6 octobre, page 777.

CHABANIER H., C. LOBO-ONELL et E. LÉLU. — « Résultats obtenus à l'aide d'une suspension huileuse d'insuline dans l'attaque des diabètes graves ». — *Presse Médicale*, 14 février 1931.

CHABANIER H. et C. LOBO-ONELL. — « Précis du diabète ». — Masson, Paris, 1931, p. 182.

- HEDVALL E. — « Essais thérapeutiques avec l'insuline en émulsion huileuse ». — *Acta med. Scand.*, 1925, LXII, p. 334.
- LABBÉ M., BOULIN R. et SOULIÉ. — « Insuline huileuse ». — *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, 27 juin 1930, p. 1.190.
- LANGE H. et SCHOEN R. — « Versuche zur Erzielung einer Resorptionsverzögerung (Depotwirkung) des Insulins ». — *Klin. Wochenschrift*, 1925, page 362.
- LEYTON O. — « L'administration de l'insuline en suspension huileuse ». — *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, 14 juin 1929, p. 779.
- RATHERY F., Mlle LEVINA et M. DEROT. — « L'insuline huileuse et diabète ». — *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, 30 octobre 1931.
- STRAUCH CL. B. et BERNHARDT H. — « Über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente ». — *Zeitschrift für klin. Med.* 1926, p. 744.
- « Über parenterale Resorption von Fettstoffen » — *Ibid.*, 1927, p. 671.
- STRAUCH CL. B. — « Repository injections how to obtain lasting effects with injected water soluble medicaments such as insulin and epinephrine ». — *The Journ. of the Amer. Méd. Assoc.*, 6 Avril 1926, p. 1.177.

